

## Zagrożenie cukrzycą typu 2 w okresie okołomenopauzalnym

### *Diabetes mellitus type 2 risk in perimenopause*

Urszula Cieślak-Guerra, Józef Drzewoski

Klinika Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Józef Drzewoski

Przeгляд Menopauzalny 2009; 2: 76-83

#### Streszczenie

Na naszych oczach dokonuje się przejście od medycyny naprawczej do medycyny zapobiegawczej, szczególnie w odniesieniu do chorób cywilizacyjnych. Nierozłączny tandem stanowią cukrzyca, zwłaszcza typu 2 i choroby układu sercowo-naczyniowego (*cardiovascular disease* – CVD), których czynniki ryzyka i powikłania wzajemnie się splatają. Artykuł ten stanowi krótki przegląd piśmiennictwa poświęconego możliwościom zapobiegania cukrzycy typu 2 u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, kiedy zagrożenie jej wystąpienia, podobnie jak CVD, znamiennie wzrasta.

**Słowa kluczowe:** menopauza, cukrzyca, terapia hormonalna, antykoncepcja, ryzyko sercowo-naczyniowe

#### Summary

We can readily see the transition from curative to preventive medicine especially in relation to civilisation diseases. Diabetes and cardiovascular disease are inseparable because their risk factors and complications are intertwined with each other. This article is a short literature review about diabetes prevention in perimenopause when its risk is growing significantly, the same as cardiovascular diseases.

**Key words:** diabetes, menopause, hormone therapy, contraception, metformin, cardiovascular risk

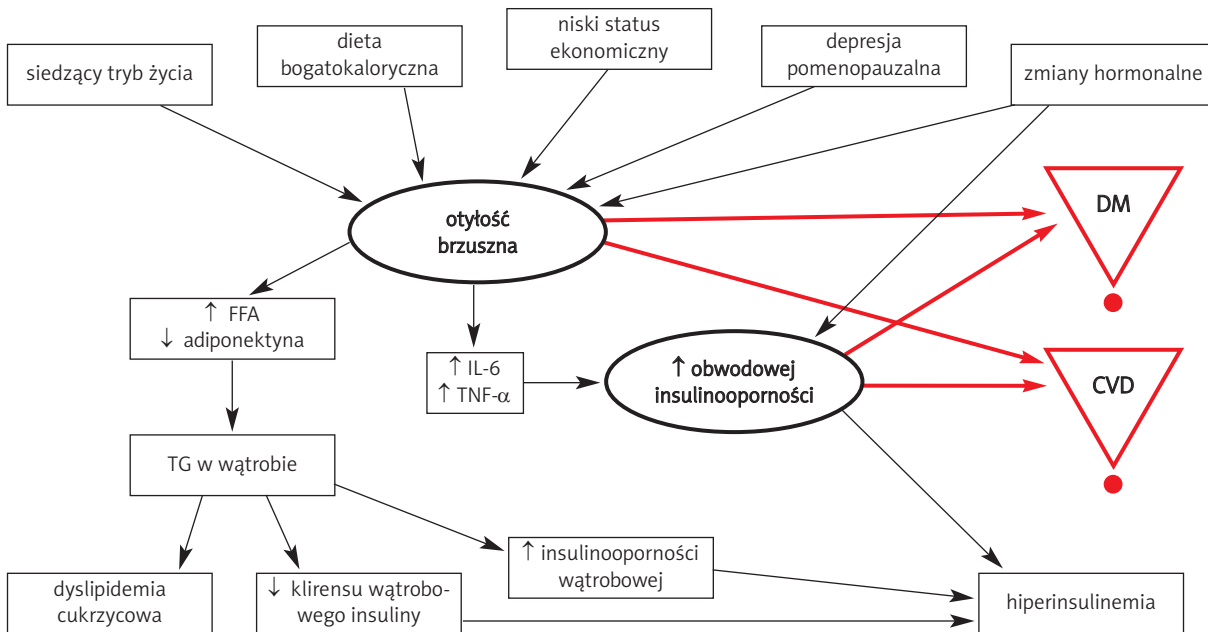
#### Wstęp

Kobiety w okresie pomenopauzalnym częściej niż mężczyźni umierają z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [1, 2]. Jedną z głównych przyczyn tego zjawiska jest cukrzyca, która obok nadciśnienia tętniczego, najbardziej nasila ryzyko zachorowania i zgonu z powodu CVD u kobiet [3]. Eliminuje ona protekcyjne działanie hormonów płciowych na układ krążenia już w okresie przedmenopauzalnym [3]. Zaobserwowano, że wskaźnik śmiertelności ogólnej u kobiet z cukrzycą jest ponad dwukrotnie wyższy niż u kobiet niechorujących na cukrzycę. Podobnej zależności nie obserwuje się w odniesieniu do mężczyzn [4]. W świetle aktualnych danych epidemiologicznych dotyczących okresu okołomenopauzalnego nie sposób rozgraniczyć ryzyka cukrzycy typu 2 i CVD [1, 2]. Dlatego w wielu miejscach tego artykułu pragniemy odnieść się do tych zagadnień łącznie, mówiąc o chorobach kardiometabolicznych i ryzyku kardiometabolicznym.

#### Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym

Menopauza stanowi czynnik ryzyka dla chorób kardio-metabolicznych. U wielu kobiet w tym okresie rozwija się upośledzona tolerancja glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT), będąca silnym czynnikiem ryzyka CVD i cukrzycy [5, 6]. Do IGT prowadzi stopniowy zanik zależnej od glukozy sekrecji insuliny po posiłku oraz insulinooporność [3]. Podstawową przyczyną zmniejszenia tkankowej wrażliwości na insulinę jest typowa u kobiet w średnim wieku otyłość brzuszna, będąca *per se* silnym czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2 i CVD. Związek między otyłością brzuszną a insulinoopornością zilustrowano na rycinie 1. Inne zaburzenia występujące po menopauzie, a zwiększające insulinooporność, to: postępujące z wiekiem zmniejszenie liczby obwodowych receptorów insulinowych, aktywacja układu współczulnego, cytokiny prozapalne IL-6, TNF- $\alpha$  [3].

Uważa się obecnie, że znaczący wpływ na gospodarkę węglowodanową mogą mieć estrogeny, które działa-



**Ryc. 1.** Wpływ czynników związanych z okresem pomenopauzalnym na cykl zmian biochemicznych prowadzących do otyłości, DM i CVD. DM – cukrzyca typu 2, CVD – choroby układu sercowo-naczyniowego, FFA – wolne kwasy tłuszczowe, IL-6 – interleukina 6, TNF- $\alpha$  – czynnik martwicy guza  $\alpha$

jąc poprzez receptory w tkankach obwodowych, zmniejszają insulinooporność [8], natomiast poprzez receptory na komórkach  $\beta$  trzustki zwiększają zawartość insuliny, jej uwalnianie, ekspresję genów dla insuliny oraz hamują apoptozę komórek  $\beta$  trzustki [4, 9]. Naturalna deprywacja estrogenów postępująca w okresie okołomenopauzalnym przyczynia się do narastania ryzyka cukrzycy typu 2.

W okresie klimakterium u kobiet z cechami zespołu metabolicznego względnie przewagę zyskują androgeny. Powodują one wisceralną depozycję tkanki tłuszczowej i narastającą w jej konsekwencji insulinooporność (ryc. 1). Zjawisku temu może przeciwdziałać duże stężenie SHBG (*sex hormone-binding globulin*), która, wiążąc androgeny, zmniejsza ich wolną, aktywną biologicznie frakcję. W okresie pomenopauzalnym dochodzi, niestety, także do zmniejszenia stężenia SHBG, co może przyczynić się do zaburzeń gospodarki węglowodanowej [10].

### Ocena ryzyka cukrzycy, stan przedcukrzycowy oraz wczesne rozpoznawanie cukrzycy typu 2

Nie ulega żadnej wątpliwości, że występowanie cukrzycy typu 2 zwiększa się wraz z wydłużaniem się czasu życia współczesnych społeczeństw. Dlatego też jednym z najważniejszych działań profilaktycznych u kobiet w okresie okołomenopauzalnym powinna być okresowa ocena kontroli metabolicznej, ze zwróceniem szczególnej uwagi na stan gospodarki węglowodanowej. W po-

czątkowym okresie naturalnego rozwoju cukrzycy typu 2 tylko niewielki odsetek kobiet zgłasza typowe objawy i z tego powodu choroba ta jest określana mianem „cichego zabójcy”. Podstępnie bowiem rozwijają się jej przewlekłe powikłania o charakterze mikro- i makroangiopatii, których konsekwencją jest kalectwo, pogorszenie jakości życia i przedwczesny zgon.

Dolegliwości, które powinny wzbudzić „czujność diabetologiczną”, to zmiana masy ciała (zarówno duży przyrost, jak i utrata), wielomocz, zmęczenie, zaburzenia seksualne, nawracające stany zapalne narządów moczowo-płciowych, osłabienie, drażliwość, zaburzenia widzenia, pragnienie oraz zwiększony apetyt [11]. Wymienione objawy mogą zostać potraktowane jako kliniczne symptomy klimakterium. W celu uniknięcia poważnej w konsekwencjach pomyłki diagnostycznej u kobiety po ostatniej miesiączce należy starannie oszacować czynniki ryzyka cukrzycy i CVD.

U kobiet w okresie okołomenopauzalnym stosunkowo często stwierdza się zaburzenia gospodarki węglowodanowej definiowane jako stan przedcukrzycowy [5, 6]. Terminem tym przyjęto się określać nieprawidłową glikemię na czczo (*impaired fasting glucose* – IFG), tj. gdy stężenie glukozy na czczo we krwi wynosi 100–125 mg/dl, i/lub IGT, tj. gdy stężenie glukozy we krwi wynosi 140–199 mg/dl w 2. godz. doustnego testu obciążenia glukozą. Został on wprowadzony do literatury medycznej po raz pierwszy w 1952 r. i dotyczył zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy u kobiet, u których w ciąży występowała podwyższona glikemia. W prakty-

ce klinicznej termin ten upowszechnił się po 2002 r., kiedy to Amerykańskie Towarzystwo Cukrzycy (ADA) i Amerykański Departament Zdrowia i Usług Zdrowotnych (*United States Department of Health and Human Services*) uznały, że może to odegrać ogromną rolę społeczną. Założono, że zwrócenie uwagi na wczesne etapy zaburzenia gospodarki węglowodanowej może zmobilizować osoby z IFG i/lub IGT do podjęcia określonych działań behawioralnych. Wdrożenie prozdrowotnego stylu życia (odpowiednia dieta plus wysiłek fizyczny) może bowiem

istotnie zmniejszyć ryzyko konwersji stanu przedcukrzycowego w cukrzycę typu 2 [12]. Obecnie wiadomo, że u pacjentek w stadium przedcukrzycowym mogą występować już poważne powikłania, takie jak retinopatia czy niewydolność nerek, ale wzrasta również ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego.

Kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet w okresie pomenopauzalnym są takie same jak w populacji ogólnej (tab. I). Wkrótce mają ukazać się wytyczne dotyczące postępowania w stanie przedcukrzycowym autorstwa *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE).

**Tab. I.** Kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej

#### **Cukrzyca (*Diabetes mellitus*, DM)\***

- glikemia na czczo  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l)\*\* – dwukrotnie!
- objawy cukrzycy oraz glikemia przygodna\*\*\*  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l)
  - niektóre typowe objawy cukrzycy:
    - wzmożone pragnienie
    - wielomocz
    - niewyjaśniony ubytek masy ciała
    - nieostre widzenie
    - osłabienie
    - pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych
- stężenie glukozy w 2. godz. doustnego testu tolerancji glukozy  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l)

\* Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest:

- występowanie klasycznych objawów cukrzycy i przypadkowa glikemia przekraczająca 200 mg/dl (11,1 mmol/l),
- jeżeli warunek ten nie jest spełniony, potwierdzenie, że stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo następnego dnia przekracza lub jest równe 126 mg/dl (7,0 mmol/l),
- wykazanie w 2. godz. doustnego testu tolerancji glukozy, że glikemia przekracza lub jest równa 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

\*\* Termin na czczo określa, że osoba badana nie przyjmowała kalorii przez co najmniej 8 godz. przed pomiarem stężenia glukozy we krwi

\*\*\* **Przygodna glikemia** jest określana jako pomiar dokonany o dowolnej godzinie w ciągu dnia, niezależnie od pory spożycia posiłku

#### **Nieprawidłowa tolerancja glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT)**

Izolowana IGT oznacza stężenie glukozy na czczo  $< 126$  mg/dl ( $< 7$  mmol/l) i w 2. godz. doustnego testu tolerancji glukozy 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l) przy prawidłowej glikemii na czczo

#### **Nieprawidłowa glikemia na czczo (*impaired fasting glycaemia* – IFG)**

Izolowana IFG oznacza stężenie glukozy na czczo 100–125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l)\* i w 2. godz. doustnego testu tolerancji glukozy  $< 140$  mg/dl ( $< 7,8$  mmol/l)

\* Prawidłowa glikemia na czczo  $\leq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l)

**Łączne występowanie IFG i IGT** – oznacza stężenia glukozy, które spełniają kryteria zdiagnozowania u określonej osoby obu wczesnych stanów zaburzeń gospodarki węglowodanowej

Z zapowiedzi wynika, że główny nacisk powinien być położony na modyfikację prozdrowotną stylu życia, a w przypadku braku pożądanej odpowiedzi należy rozważyć włączenie doustnych leków przeciwcukrzycowych (metforminy lub akarbozy).

W ocenie ryzyka kardiometabolicznego u kobiety w okresie okołomenopauzalnym kluczowe znaczenie ma dokładnie przeprowadzony wywiad lekarski, w tym dotyczący przeszłości położniczo-ginekologicznej. Informacje uzyskane od pacjentki o występowaniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej w czasie ciąży i sposobach ich leczenia oraz o cukrzycy wśród bliskich krewnych są silnymi predyktorami rozwoju pełnoobjawowej cukrzycy typu 2 w dalszym okresie życia. Ilustruje to przedstawiony poniżej opis dość typowego przypadku.

#### **Opis przypadku**

Do lekarza ginekologa zgłosiła się na konsultację 53-letnia pacjentka, skarżąc się na świąd w okolicy kroczka, pieczenia w cewce moczowej podczas mikcji oraz wysiłkowego nietrzymania moczu. Objawy te pojawiły się przed ok. 6 tyg.

Wywiad ginekologiczny wykazał, że ostatnia miesiączka wystąpiła przed 18 mies. W tym też okresie pojawiły się i nadal się utrzymują obfite poty, napady zaczerwienienia twarzy, wzmożona pobudliwość oraz trudności w zasypianiu. Pacjentka ma dwoje zdrowych dzieci. Pierwszy poród odbył się przed 20 laty drogami i siłami natury, drugi, w kilka lat później, poprzez cesarskie cięcie ze względu na hipertrofię płodu. Masa urodzeniowa pierwszego dziecka wynosiła 4900 g, drugiego 5800 g. W trakcie drugiej ciąży wystąpiła cukrzyca leczona dietą. Po ostatnim porodzie wykonano trzykrotnie, w odstępach miesięcznych, kontrolne badania stężenia glukozy we krwi na czczo. Według relacji pacjentki mieściły się one w granicach prawidłowych. Pacjentka nie pracuje i prowadzi zdecydowanie siedzący tryb życia, pali papierosy. Od ok. 5 lat choruje na nadciśnienie tętnicze i przyjmuje z tego powodu leki. W rodzinie występowała otyłość i choroby układu sercowo-naczyniowego przed 55. rokiem życia, nikt natomiast nie chorował na cukrzycę.

W badaniu przedmiotowym z odchylen od normy stwierdzono: BMI 31 kg/m<sup>2</sup>, obwód talii 105 cm, ciśnienie

tętnicze 150/90 mm Hg. Podczas oględzin nie zaobserwano żadnych zmian patologicznych w okolicy kroczka i sromu.


Ginekolog zlecił wykonanie szeregu badań biochemicznych. Ich wyniki przedstawiały się następująco: glikemia na czczo – 120 mg/dl i 165 mg/dl w 2. godz. po obciążeniu 75 g glukozy, hemoglobina glikowana 5,7%, cholesterol całkowity 205 mg/dl, HDL-cholesterol – 35 mg/dl, LDL-cholesterol – 110 mg/dl oraz triglicerydy – 190 mg/dl. Badanie moczu nie wykazało obecności cukru ani mikroalbuminurii. Wykryto jedynie pojedyncze leukocyty.

Wywiad, wynik badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych pozwoliły rozpoznać zespół metaboliczny u kobiety w okresie pomenopauzalnym. Wśród elementów zespołu metabolicznego wykazano obecność: otyłości brzusznej, nadciśnienia tętniczego, dysglikemii i dyslipidemii. W związku z tym pacjentce zalecono zmianę trybu życia oraz regularną kontrolę ciśnienia tętniczego, glikemii i stężenia lipidów przez lekarza rodzinnego.

Obserwacje wskazują, że zespół metaboliczny dotyczy 40% kobiet w wieku pomenopauzalnym [13]. U przedstawionej pacjentki stwierdzono kilka komponentów zespołu metabolicznego, a wśród nich zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, nadciśnienie tętnicze i otyłość. Analiza obrazu klinicznego wskazuje, że ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 jest u niej bardzo duże. Poziom zagrożenia można łatwo ustalić, wykorzystując w tym celu skalę punktową – FINDRISC (ryc. 2.) lub inne dostępne w Internecie kalkulatory (<http://www.diabetes.org/risk-test.jsp>), ([www.diabetes.fi/english/risktest](http://www.diabetes.fi/english/risktest)). Oszacowane ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 w omawianym przypadku wynosi > 15 punktów i nakazuje natychmiastową zmianę stylu życia. Można założyć, że przyniesie to bardzo duże korzyści. Stwierdzono bowiem, że u osób wysokiego ryzyka przestrzegających zaleconej modyfikacji stylu życia, redukcja zagrożenia cukrzycą typu 2 wynosiła 66% i aż 78% u osób bardzo wysokiego ryzyka, do których należy omawiana pacjentka [12].

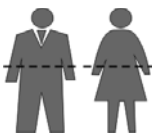
Uważa się, że z ekonomicznego punktu widzenia najbardziej efektywne są działania profilaktyczne rozpoczęte ok. 45. roku życia [14]. Znacznie wcześniejszej profilaktyki wymagają jednak osoby, u których kumuluje się wiele czynników ryzyka:

- dodatni wywiad rodzinny wskazujący na wczesne występowanie chorób kardiometabolicznych,
- przebyty incydent sercowo-naczyniowy (zawał serca, udar, pomostowanie aortalno-wieńcowe, angioplastyka i stentowanie naczyń wieńcowych) również wśród bliskich krewnych,
- nadciśnienie tętnicze,
- występowanie dyslipidemii, zwłaszcza stężenia HDL < 35 mg/dl i TG > 250 mg/dl [15],
- palenie tytoniu,

 **Finnish Diabetes Association**

**Karta oceny ryzyka cukrzycy typu 2**  
Zakreśl prawdziwą odpowiedź i zsumuj punkty

<p>1. Wiek</p> <p>0 pkt &lt; 45 lat 2 pkt 45–54 lat 3 pkt 55–64 lat 4 pkt &gt; 64 lat</p> <p>2. Wskaźnik masy ciała (BMI) (patrz na odwrocie)</p> <p>0 pkt &lt; 25 kg/m<sup>2</sup> 1 pkt 25–30 kg/m<sup>2</sup> 3 pkt &gt; 30 kg/m<sup>2</sup></p> <p>3. Obwód pasa poniżej dolnego brzołu (zwykle na poziomie pępka)</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 25%; text-align: center;">mężczyźni</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">kobiety</td> </tr> <tr> <td>0 pkt</td> <td style="text-align: center;">&lt; 94 cm</td> <td style="text-align: center;">&lt; 80 cm</td> </tr> <tr> <td>3 pkt</td> <td style="text-align: center;">94–102 cm</td> <td style="text-align: center;">80–88 cm</td> </tr> <tr> <td>4 pkt</td> <td style="text-align: center;">&gt; 102 cm</td> <td style="text-align: center;">&gt; 88 cm</td> </tr> </table>		mężczyźni	kobiety	0 pkt	< 94 cm	< 80 cm	3 pkt	94–102 cm	80–88 cm	4 pkt	> 102 cm	> 88 cm	<p>6. Czy kiedykolwiek stosowałeś regularnie leki obniżające ciśnienie?</p> <p>0 pkt nie 2 pkt tak</p> <p>7. Czy kiedykolwiek stwierdzono u Ciebie podwyższone stężenie glukozy we krwi (np. podczas badań okresowych, w czasie choroby, podczas ciąży)?</p> <p>0 pkt nie 5 pkt tak</p> <p>8. Czy rozpoznano cukrzycę u kogośkolwiek z Twoich najbliższych lub pozostałych krewnych (typu 1 lub 2)?</p> <p>0 pkt nie 3 pkt tak: u dziadka, cioci, wujka, kuzyna w pierwszej linii (ale nie u rodzica, brata, siostry lub dziecka) 5 pkt tak: u jednego z rodziców, brata, siostry lub własnego dziecka</p>
	mężczyźni	kobiety											
0 pkt	< 94 cm	< 80 cm											
3 pkt	94–102 cm	80–88 cm											
4 pkt	> 102 cm	> 88 cm											



**Suma punktów**

Ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 w ciągu najbliższych 10 lat jest:

**< 7 pkt** niskie: zachoruje w przybliżeniu 1 osoba na 100

**7–11 pkt** nieznacznie podwyższone: zachoruje w przybliżeniu 1 osoba na 25

**12–14 pkt** umiarkowane: zachoruje w przybliżeniu 1 osoba na 6

**15–20 pkt** wysokie: zachoruje w przybliżeniu 1 osoba na 3

**> 20 pkt** bardzo wysokie: zachoruje w przybliżeniu 1 osoba na 2

4. Czy codziennie podczas pracy i/lub w czasie wolnym (łącznie z normalną aktywnością) podejmujesz wysiłek fizyczny przez co najmniej 30 min?

0 pkt tak  
2 pkt nie

5. Jak często spożywasz warzywa, owoce lub jagody?

0 pkt codziennie  
1 pkt nie każdego dnia

Ryc. 2. Algorytm Fińskiego Towarzystwa Diabetologicznego (FINDRISC) pomagający oszacować ryzyko cukrzycy typu 2 [16]

- objawy wskazujące na depresję [7],
- przynależność do grupy rasowej/etnicznej o zwiększonym ryzyku zachorowania na cukrzycę,
- cechy rogowacenia ciemnego naskórka,
- występowanie otyłości, zwłaszcza brzusznej.

U kobiet po menopauzie szczególne zagrożenie rozwojem cukrzycy i miażdżycy stwarza otyłość (ryc. 1.). Działania mające na celu normalizację masy ciała wpływają korzystnie na insulinooporność, profil węglowodanowy i lipidowy osocza, a ponadto hamują przerost mięśnia lewej komory serca oraz obniżają podwyższone ciśnienie tętnicze [15]. Szacuje się, że każdy 1 kg zmniejszonej masy ciała skutkuje także wydłużeniem życia osoby otyłej o 3–4 mies. Nie można wykluczyć, że nie tylko otyłość brzuszna, ale również tkanka tłuszczowa zlokalizowana w innych okolicach ciała kobiety może odgrywać rolę w rozwoju cukrzycy. Zaobserwowano na przykład, że zwiększone ryzyko cukrzycy typu 2 koreluje dodatnio z rozmiarem biustu pacjentki [17].

## Znaczenie wywiadu położniczego i ginekologicznego w przewidywaniu cukrzycy typu 2

Duże znaczenie w ocenie ryzyka kardiometabolicznego ma wywiad położniczy. Wykazano, że cukrzyca ciążowa, współistniejące predyspozycje genetyczne i inne sprzyjają rozwojowi pełnoobjawowej cukrzycy typu 2 w dalszym okresie życia.

Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania zalicza się;

- stopień zaawansowania nietolerancji glukozy podczas ciąży oraz w krótkim czasie po jej zakończeniu,
- zwiększone stężenie glukozy na czczo,
- konieczność insulinoterapii podczas ciąży,
- rodzaj stosowanej antykoncepcji po przebytej ciąży,
- otyłość (zauważono, że po 5–20 latach od zakończenia ciąży leczenia cukrzycy wymagało 5–15% kobiet szczupłych i 35–50% kobiet otyłych),
- masa urodzeniowa noworodka powyżej 4000 g.

Wydaje się natomiast, że karmienie piersią zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy zarówno u matki, jak i u dziecka [18].

Przeszłość ginekologiczna pacjentki może wpływać na ryzyko kardiometaboliczne w okresie pomenopauzalnym. Stany przebiegające z hiperandrogenemią oraz zmniejszonym stężeniem SHBG mogą zwiększać ryzyko diabetologiczne. Przekonuje o tym ostatnio przeprowadzona metaanaliza wyników badań dotyczących związku pomiędzy stężeniem hormonów płciowych a ryzykiem cukrzycy. Duże stężenie testosteronu wiąże się z podwyższeniem o 60% ryzyka cukrzycy typu 2 u kobiet, a zmniejszeniem o 42% u mężczyzn. Duże stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe SHBG (> 28,3 nmol/l) wiązało się natomiast u kobiet z 80-procentowym niższym ryzykiem cukrzycy typu 2 [19].

Przykładem choroby, w której zwiększone stężenie androgenów rzutuje na ryzyko cukrzycy typu 2, jest zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrom* – PCOS). Zaburzenie to spotykane u 5–10% młodych ko-

biet z towarzyszącą insulinoopornością i zaburzoną tolerancją glukozy prowadzi często w wieku średnim do rozwoju cukrzycy typu 2 i nadciśnienia [20]. Uzasadnia to racjonalność stosowania metforminy – klasycznego leku zmniejszającego insulinooporność, stanowiącą jeden z najważniejszych czynników prowadzących do zaburzeń owulacji i niepłodności [21].

**Antykoncepcja** jest w aspekcie cukrzycy niezwykle ważnym zagadnieniem. W przypadku młodych planujących macierzyństwo kobiet z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej lub cukrzycą nieplanowaną ciąża niesie ryzyko wrodzonych wad płodu. W tym przypadku zastosowanie dowolnej formy antykoncepcji do czasu wyrównania metabolicznego jest bezdyskusyjne. Nie ma zbyt wielu badań określających wpływ długotrwałej antykoncepcji hormonalnej doustnej na ryzyko cukrzycy. W prospektywnej 7-letniej obserwacji kobiet z przebytą cukrzycą ciążową zauważono, że stosowanie łączonej, niskodawkowej estrogenowo-progestagenowej antykoncepcji doustnej (*combination oral contraceptives* – COCs) nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem diabetologicznym. Co ciekawe, kobiety stosujące ten rodzaj antykoncepcji odnotowywały mniejszy przyrost masy ciała. Niestety, ten rodzaj antykoncepcji powoduje zwiększenie niebezpieczeństwa nadciśnienia tętniczego i zakrzepicy [22]. Z kolei u kobiet stosujących terapię wyłącznie z użyciem doustnych progestagenów (*progestin-only oral contraceptive* – POCs) ryzyko wystąpienia cukrzycy wzrastało prawie trzykrotnie w stosunku do COC i było najbardziej widoczne w dwóch pierwszych latach stosowania terapii [23]. Dyskutowany jest udział zmniejszonego stężenia estrogenów w trakcie laktacji w zwiększeniu ryzyka cukrzycy u kobiet stosujących wyłącznie progestageny. Jak zaznaczono w tabeli II, preparaty gestagenowe stosowane doustnie i parenteralnie zwiększają insulinooporność i powinno się je stosować u pacjentek z licznymi czynnikami ryzyka cukrzycy typu 2, szczególnie karmiących, raczej w drugiej kolejności. Wyjątkiem jest uwalniany z wkładek domacicznych

**Tab. II.** Wpływ antykoncepcji na insulinooporność, stężenie lipidów i ciśnienie tętnicze w zależności od zastosowanego hormonu i drogi jego podania. Zmodyfikowano na podstawie [22]

	Estrogeny przyjmowane doustnie	Progestin przyjmowany doustnie	Progestin przyjmowany domięśniowo lub implanty z progestinem	Wkładka wewnątrzmaciczna IUD
insulinooporność	–	↑	↑	–
lipidogram	LDL	↓	–	–
	HDL	↑	↓	↓↑
	TG	↑	↓	↓
ciśnienie tętnicze	↑	–	–	–

↑ – zwiększenie, ↓ – zmniejszenie, (–) – efekt neutralny, ↓↑ – efekt zmienny

lewonorgestrel, który podany tą drogą wydaje się obojętny metabolicznie [24]. U kobiet starszych przy współistniejących licznych czynnikach ryzyka CVD jest wskazana większa rozważa. Zauważono, że wśród palących kobiet powyżej 35. roku życia doustna antykoncepcja hormonalna zwiększa ryzyko zawału serca, udaru i powikłań zakrzepowo-zatorowych [25]. U tych pacjentek preferowaną formą antykoncepcji powinny być neutralne metabolicznie metody barierowe, wkładki domaciczne uwalniające miedź lub lewonorgestrel, lub sterylizacja, jeśli nie planują one w przyszłości ciąży [25]. Metaboliczne efekty poszczególnych rodzajów antykoncepcji zestawiono w tabeli II.

Poglądy dotyczące przewagi określonych środków ewoluują. Aktualne stanowisko PTD z 2009 r. dotyczące stosowania doustnej antykoncepcji u kobiet z już rozpoznaną cukrzycą zostało przedstawione w tabeli III [26].

Rola **terapii hormonalnej** w odniesieniu do prewencji cukrzycy typu 2 jest wciąż kwestią sporną. Wpływa ona bowiem pozytywnie na niektóre omawiane wcześniej modyfikowalne czynniki ryzyka (insulinooporność, zaburzenia gospodarki lipidowej, depresję, otyłość, zaburzenia hormonalne), jednocześnie potęgując zagrożenie powikłaniami sercowo-naczyniowymi tej choroby. Terapia hormonalna jest stosowana przez starsze pacjentki, u których kardiologiczne ryzyko zgonu jest statystycznie wyższe. W tym przypadku rozważenie bilansu korzyści i strat takiej kuracji nabiera ważnego znaczenia.

Subanaliza badania WHI wykazała, że terapia estrogenowo-progestagenowa zmniejszyła o 21% liczbę nowych przypadków cukrzycy, co jak się przypuszcza, było konsekwencją obniżenia insulinooporności, niezależnie od zmian wskaźnika masy ciała i obwodu talii [27]. Terapia estrogenowa w tym samym badaniu również zwiększyła insulinooporność oraz zmniejszyła o 12% ryzyko cukrzycy typu 2 [28, 29]. Podobne wyniki przyniosło badanie HERS, w którym odnotowano największy, bo 35-procentowy, spadek liczby świeżych zachorowań na cukrzycę typu 2 u pacjentek stosujących terapię estrogenowo-progestagenową [30].

Dodatkową korzyść w redukcji ryzyka cukrzycy typu 2 w stosunku do drogi doustnej podania estrogenów wykazała terapia transdermalna z użyciem 17 $\beta$ -estradiolu [31]. Ten sposób podawania hormonów jest wyjątkowo dobrze tolerowany przez pacjentki z hipertriglicerydemią, nadciśnieniem tętniczym [32], a także z częstymi w okresie menopauzalnym chorobami pęcherzyka żółciowego [33].

W metaanalizie badań z użyciem terapii hormonalnej zaobserwowano jej pozytywny efekt metaboliczny redukujący otyłość brzuszna, insulinooporność, ryzyko nowych przypadków cukrzycy, ciśnienie tętnicze, poziom molekuł adhezyjnych i czynników prokoagulacyjnych. U kobiet z już rozpoznaną cukrzycą zauważono obniżenie glikemii na czczo oraz insulinooporności [34].

Wiele obserwacji, w tym także cytowana powyżej metaanaliza, potwierdza korzystny wpływ terapii hor-

**Tab. III.** Stanowisko PTD 2009 dotyczące stosowania antykoncepcji przez pacjentki chorujące na cukrzycę [26]

#### **Doustna antykoncepcja w cukrzycy**

Kobieta chora na cukrzycę pragnąca świadomie zaplanować macierzyństwo stoi przed trudnym dylematem dotyczącym ryzyka związanego nie tylko z nieplanowaną ciążą, ale również ze stosowaniem doustnej antykoncepcji (OC).

#### **1. Antykoncepcja hormonalna u kobiet chorych na cukrzycę jest dopuszczalna w następujących sytuacjach:**

- wiek < 35 lat,
- niepalenie tytoniu,
- brak nadciśnienia tętniczego,
- brak nefropatii, retinopatii lub innych chorób naczyń,
- BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>.

#### **2. Przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia doustnymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi u kobiet chorych na cukrzycę:**

- ryzyko zazwyczaj przeważa nad korzyściami (np. cukrzyca bez zmian narządowych)
- możliwe zastosowanie OC przy braku akceptacji dla innych metod i uświadomieniu pacjentce ryzyka:
  - cukrzyca o chwiejnym przebiegu,
  - krótki czas trwania cukrzycy,
  - obecność powikłań (retinopatia, nefropatia).

#### **3. Metodą z wyboru u kobiet chorych na cukrzycę jest minitabletka gestagenowa (znikomy wpływ lub jego brak na gospodarkę węglowodanową), z wyjątkiem Lewonorgestrelu.**

#### **4. Nie zaleca się minitabletki gestagenowej u cukrzycy powikłanej angiopatią.**

#### **5. Alternatywą dla doustnej antykoncepcji jest wkładka domaciczna, metody mechaniczne lub naturalne.**

monalnej na gospodarkę lipidową. Estrogeny podawane zarówno doustnie, jak i przezskórnie powodują zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu i zwiększenie stężenia cholesterolu HDL [35].

Zaobserwowano także pozytywny efekt estrogenowej terapii hormonalnej u kobiet z objawami depresji okołomenopauzalnej, która, jak wspomniano wcześniej, stanowi niezależny czynnik ryzyka cukrzycy typu 2. Terapia ta dodana do leków przeciwdepresyjnych skutecznie poprawia komfort życia pacjentek. Zwiększa także napęd, co przekłada się na wzrost aktywności i zmniejszenie ryzyka otyłości. Progestageny mogą natomiast pogarszać objawy depresji [36].

Innym korzystnym efektem terapii estrogenowej jest zwiększenie stężenia SHBG, której poziom, szczególnie u kobiet otyłych, po menopauzie obniża się. Przekłada się to na zmniejszenie frakcji wolnego testosteronu, który działa diabetogennie [37].

Mimo tych pozytywnych doniesień nie możemy zapominać, że cukrzyca jest obecnie traktowana jako równoważnik choroby niedokrwiennej serca. W świetle obowiązujących zaleceń nie jest polecane włączanie ani kontynuacja terapii hormonalnej celem prewencji pierwotnej lub wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowe-

go, szczególnie u kobiet starszych [38]. Rola terapii hormonalnej w grupie młodszych pacjentek (do 10 lat od menopauzy) jest obecnie rozważana. Powtórna analiza wyników badania WHI zasugerowała, że wczesne zastosowanie terapii hormonalnej w okresie poprzedzającym progresję miażdżycy może skutkować zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego [39]. Pogląd ten wspiera w swoich rekomendacjach *International Menopause Society* (IMS) [40, 41]. Nie znalazł on natomiast potwierdzenia w stanowisku *The North American Menopause Society* z lipca 2008 r. [42].

### Możliwości zapobiegania cukrzycy typu 2 na drodze nefarmakologicznej i farmakologicznej

Dysponując coraz większą liczbą informacji na temat modyfikowalnych czynników ryzyka cukrzycy typu 2, warto rozważyć, jakie metody ich kontroli są najbardziej efektywne.

Jak wykazała opublikowana niedawno metaanaliza Gillies i wsp., największe korzyści odnoszą pacjentki z nieprawidłową tolerancją glukozy, które wprowadzają prozdrowotne zmiany w swoim stylu życia [43]. Niestety, skuteczność działań nefarmakologicznych jest wysoce niezadowolająca. Niewielki odsetek osób jest w stanie kontynuować stosowanie zaleceń behawioralnych przez długi czas. Dlatego też u osób, u których stwierdza się cechy zespołu metabolicznego z IFG i/lub IGT i nie udało się uzyskać oczekiwanej odpowiedzi terapeutycznej na próby modyfikacji stylu życia, można podjąć próbę leczenia metforminą, choć lek ten wciąż nie ma oficjalnej rejestracji w prewencji cukrzycy typu 2. W zapowiedziach wytycznych postępowania w stanie przedcukrzycowym AACE podkreślono rolę metforminy i akarbozy, które być może pierwsze u pacjentów szczególnie wysokiego ryzyka mogą zyskać aprobatę FDA do stosowania w tym wskazaniu.

Silnym uzasadnieniem do podjęcia takiej decyzji jest opublikowana niedawno metaanaliza wyników 31 badań klinicznych. Wykazała ona, że stosowanie metforminy wpływa korzystnie na następujące czynniki ryzyka cukrzycy typu 2: zmniejsza BMI ( $-5,3\%$ , 95% CI od  $-6,7$  do  $-4,0$ ), obniża FPG ( $-4,5\%$ , 95% CI od  $-6,0$  do  $-3,0$ ) i stężenie insuliny na czczo ( $-14,4\%$ , 95% CI od  $-19,9$ – $8,9$ ), zmniejsza insulinooporność ( $-22,6\%$  95% CI od  $-27,3$  do  $-18,0$ ), zmniejsza stężenie triglicerydów ( $-5,3\%$ , 95% CI od  $-10,5$  do  $-0,03$ ), zmniejsza stężenie LDL-cholesterolu ( $-5,6\%$ , 95% CI od  $-8,3$  do  $-3,0\%$ ) oraz zwiększa stężenie HDL-cholesterolu ( $5,0\%$ , 95% CI  $1,6$ – $8,3$ ). U pacjentów leczonych metforminą stwierdzono również 40-procentową redukcję nowych przypadków cukrzycy (OR 0,6; 95% CI 0,5–0,8). Efekty długoterminowe, w tym wpływ na śmiertelność, wymagają dalszych obserwacji [44].

W trwającym 30 mies. badaniu *Diabetes Prevention Program* (DPP) porównano metody nefarmakologiczne prewencji cukrzycy typu 2 i leczenie metforminą (w dawce 2 razy 850 mg). Największe korzyści w postaci 58-procentowej redukcji ryzyka cukrzycy ( $p < 0,001$ ) odniosła grupa intensywnej modyfikacji stylu życia. W przypadku leczenia metforminą odsetek redukcji konwersji IFG i/lub IGT w cukrzycę typu 2 wynosił 31% [45]. W badaniu Adamia i wsp. wykazano, że leczenie metforminą otyłych kobiet z cukrzycą typu 2 w wieku pomenopauzalnym spowodowało zwiększenie stężenia adiponektyny – hormonu o działaniu przeciwmiażdżycowym. Równolegle zmniejszył się istotnie BMI oraz wskaźnik insulinooporności [46].

### Podsumowanie

Kobiety, wchodząc w trudny okres okołomenopauzalny, stają się bardziej podatne na rozwój chorób cywilizacyjnych, w tym układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy typu 2. Wymaga to prowadzenia szerokiej akcji edukacyjnej zwracającej uwagę na ten ważny problem zdrowotny i ekonomiczny oraz na metody zmniejszania ryzyka rozwoju tych chorób.

Najskuteczniejszą metodą prewencji jest stosowanie prozdrowotnego stylu życia. Niekiedy konieczne jest jednak wsparcie farmakologiczne. Wśród leków uwagę zwraca metformina ze względu na zwiększanie insulinooporności – zaburzenia leżącego u podstaw chorób kardiometabolicznych występujących u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Zadaniem lekarza jest ocenić zagrożenie pacjentki tymi chorobami, zapoczątkować profilaktykę lub farmakoterapię zidentyfikowanych patologii i przekonać ją, aby wytrwała w ich systematycznym prowadzeniu przez wiele lat.

*Praca wsparta grantem statutowym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503-0077-3.*

### Piśmiennictwo

- Peterson S, Peto V, Rayner M, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics*, 2nd ed. British Heart Foundation, London 2005.
- Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric* 2007; 10: 508-26.
- Vitale C, Miceli M, Rosano GMC. Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 16-20.
- Aryan S, Itamar R. Gender-specific care of diabetes mellitus: particular considerations in the management of diabetic women. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1135-56.
- DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688-96.
- Lebovitz HE. Insulin resistance – a common link between type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 237-49.

7. Raikkonen K, Matthews KA, Kuller LH. Depressive Symptoms and Stressful Life Events Predict Metabolic Syndrome Among Middle-Aged Women. *Diabetes Care* 2007; 30: 872-7.
8. Deng JY, Hsieh PS, Huang JP. Activation of estrogen receptor is crucial for resveratrol-stimulating muscular glucose uptake via both insulin-dependent and -independent pathways. *Diabetes* 2008; 57: 1814-23.
9. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Carrera MP, et al. Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha. *PLoS ONE* 2008; 3(3): e2069.
10. Weinberg ME, Manson JE, Buring JE, et al. Low sex hormone-binding globulin is associated with the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Metabolism* 2006; 55: 1473-80.
11. Clark NG, Fox KM, Grandy S. Symptoms of diabetes and their association with the risk and presence of diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2868-73.
12. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. Determinants for the effectiveness of lifestyle intervention in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 857-62.
13. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas* 2008; 60: 10-8.
14. Gillies CL, Lambert PC, Abrams KR, et al. Different strategies for screening and prevention of type 2 diabetes in adults: cost effectiveness analysis. *BMJ* 2008; 336: 1180-5.
15. Kaaja RJ. Metabolic syndrome and the menopause. *Menopause Int* 2008; 14: 21-5.
16. Wytyczne dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu krążenia. *Kardiol Pol* 2007; 65: 377-423.
17. Ray JG, Mohllajee AP, Van Dam RM, Michels KB. Breast size and risk of type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2008; 178: 289-95.
18. Villegas R, Gao YT, Yang G, Li LH, et al. Duration of breast-feeding and the incidence of type 2 diabetes mellitus in the Shanghai Women's Health Study. *Diabetologia* 2008; 51: 258-66.
19. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1288-99.
20. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 231-41.
21. Zisser HC. Polycystic ovary syndrome and pregnancy: is metformin the magic bullet? *Diabetes Spectrum* 2007; 20: 85-9.
22. Damm P, Mathiesen ER, Petersen KR, Kjos S. Contraception after gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2: S236-41.
23. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, et al. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280: 533-8.
24. Morin-Papunen L, Martikainen H, McCarthy MI, et al. Comparison of metabolic and inflammatory outcomes in women who used oral contraceptives and the levonorgestrel-releasing intrauterine device in a general population. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 529.e1-529.e10.
25. The ESHRE Capri Workshop Group 1. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 483-97.
26. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2009; 9: supl. A.
27. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175-87.
28. Bonds DE, Lasser N, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: The Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006; 49: 459-68.
29. Saucedo R, Basurto L, Zarate A, et al. Effect of estrogen therapy on insulin resistance and plasminogen activator inhibitor type 1 concentrations in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 64: 61-4.
30. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138:1-9.
31. Rossi R, Origliani G, Modena MG. Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care* 2004; 27: 645-9.
32. Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, et al. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008; 15: 584-602.
33. Liu B, Beral V, Balkwill A, et al. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008 10; 337: a386.
34. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 538-54.
35. Dupuy AM, Carrière I, Scali J, et al. Lipid levels and cardiovascular risk in elderly women: a general population study of the effects of hormonal treatment and lipid-lowering agents. *Climacteric* 2008; 11: 74-83.
36. Parry BL. Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 23-7.
37. Lidfeldt J, Samsioe G, Agardh CD. Obese women and the relation between cardiovascular risk profile and hormone therapy, glucose tolerance, and psychosocial conditions. *Diabetes Care* 2006; 29: 2477-82.
38. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric* 2007; 10: 508-26.
39. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
40. Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181-94.
41. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH; International Menopause Society. Hormone therapy and cardiovascular disease in the early postmenopause: the WHI data revisited. *Climacteric* 2007; 10: 195-6.
42. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008; 15: 584-602.
43. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 299.
44. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med* 2008; 121: 149-157.e2.
45. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
46. Adamia N, Virsaladze D, Charkviani N, et al. Effect of metformin therapy on plasma adiponectin and leptin levels in obese and insulin resistant postmenopausal females with type 2 diabetes. *Georgian Med News* 2007; (145): 52-5.